



**UNIVERSIDADE CHRISTUS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS**

THAISSA CAVALCANTE VIEIRA BITU

**PROTOCOLOS DE INDUÇÃO DE PERIODONTITE EM ROEDORAS PRENHES:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

FORTALEZA

2026

THAISSA CAVALCANTE VIEIRA BITU

**PROTOCOLOS DE INDUÇÃO DE PERIODONTITE EM ROEDORAS PRENHES:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação do Curso do Mestrado em Ciências Odontológicas apresentado ao curso de Odontologia da Universidade Christus, como requisito para obtenção do título de mestrando em Odontologia.

Área de Concentração: Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Átila Vinicius Vitor

Nobre

FORTALEZA

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica da
Universidade Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B624p Bitu, Thaissa Cavalcante Vieira.
Protocolos de indução de periodontite em roedoras prenhes:
revisão sistemática com metanálise / Thaissa Cavalcante Vieira Bitu.
- 2026.
42 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Christus - Unichristus,
Mestrado em Ciências Odontológicas, Fortaleza, 2026.
Orientação: Prof. Dr. Átila Vinicius Vitor Nobre.
Área de concentração: Ciências Odontológicas.

1. PERIODONTITE. 2. GRAVIDEZ. 3. MODELO ANIMAL. 4.
INFLAMAÇÃO . 5. METANÁLISE. I. Título.

CDD 617.6

THAISSA CAVALCANTE VIEIRA BITU

PROTÓCOLOS DE INDUÇÃO DE PERIODONTITE EM ROEDORAS PRENHES:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação em Odontologia da Universidade Christus, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Ciências Odontológicas. Linha de Pesquisa: Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Átila Vinicius Vitor Nobre

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Átila Vinicius Vitor Nobre
Universidade Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Edson Luiz Cetira Filho
Universidade Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Bruno Rocha da Silva
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

AGRADECIMENTOS

Não poderia começar o texto de agradecimento sem mencionar Deus, pois com Ele, tive a força necessária para passar por todas as fases difíceis da pós-graduação, me reerguendo em diversos momentos e seguindo em frente quando tudo parecia que ia dar errado. Até nos momentos onde não sabia se realmente iria estar finalizando esse ciclo tão especial, Ele acalmou meu coração e me tornou resiliente. Depois de tantas conversas, cá estamos, finalizando mais esse sonho na minha vida profissional e acadêmica.

A minha família, que desde o primeiro momento me incentivou a iniciar o curso, aplaudiu minhas conquistas em um tom tão alto que eu nunca deixei de ouvir quem sequer deixou de aplaudir. A todos vocês, meu sincero obrigada! Obrigada por todas as oportunidades desde sempre, por sempre acreditarem no meu potencial e pelo incentivo a ser uma pessoa grata e íntegra desde sempre!

A minha mãe Thaise Cavalcante Vieira, minha maior inspiração de força, coragem e de mulher. Meu maior sonho é ser 1% parecida com você! Agora temos mais uma coisa em comum, o mestrado, e se Deus quiser, estarei cada vez mais semelhante a você. Obrigada por ser uma pessoa que me ensinou tanto sobre a vida e por ser aquele abraço de “está tudo bem, a gente vai dar um jeito, vai dar certo!”.

Aos meus avós, Tarcísio Feitosa Vieira da Silva e Socorro Maria Cavalcante, vocês são minhas pessoas favoritas nesse universo inteiro, obrigada por terem sido meus “segundos pais”, por cuidarem de mim como a terceira filha de vocês e por sempre torcer incansavelmente pelo meu sucesso! Essa conquista também é de vocês!

Ao meu namorado, Lucas Muniz Pinto Bandeira, companheiro de vida e profissão. Obrigada por participar desde o dia em que eu fiz a inscrição no programa até os dias de biotério, cursos e experimentos. Obrigada por se doar tanto para me ver realizando um sonho, obrigada por nunca medir esforços para me ajudar, para apoiar e por sonhar comigo. Te amo muito!

A minha irmã, Thalita Cavalcante Vieira dos Santos, que mesmo não entendendo muito os ‘tô resolvendo coisas do mestrado, já falo contigo’, sempre esteve com um sorriso no rosto torcendo por mim e muito curiosa para entender o que eu realmente estava fazendo (e sempre achando um máximo). Sempre estarei torcendo e vibrando alto cada conquista sua!

A minha irmã de coração, Natália Cavalcante Teixeira, que me apoiou e torceu comigo desde o dia da inscrição no programa, esteve presente no dia do resultado final e no dia que fui agraciada com a bolsa, meu mais sincero agradecimento! Você é extremamente especial e é incrível passar pelas fases da vida adulta contigo. Uma das melhores amizades que tenho na vida! Obrigada por ser a pessoa que me acalma quando tudo parece desandar.

Não posso deixar de mencionar pessoas que foram fundamentais para o desenvolvimento das pesquisas iniciais, quando ainda não sabíamos que iríamos mudar o tema. Meus sinceros agradecimentos à equipe do Biotério da Universidade Christus, Ailton e Marlon, por me ajudarem nos experimentos, mudar diversas logísticas para que o experimento pudesse ser feito, por me receberem tão bem e serem tão gentis.

Também quero agradecer a toda equipe do Centro de Bioterismo da Universidade Estadual do Ceará (UECE) e do Instituto Superior de Ciências Biomédicas da Universidade Estadual do Ceará (ISCB-UECE), pela excelente estrutura disponibilizada para realização dos experimentos nos animais, por me receberem tão bem e por sempre estarem disponíveis para ajudar.

A professora Crystianne Calado, vinculada a Universidade Estadual do Ceará (UECE), por ser uma grandiosa mentora em todo o período de experimentos que foram realizados em seu laboratório (Laboratório de Fisiologia Pulmonar - LAFIPAR), que moveu diversas pessoas dentro do ISCB para agilizar minha pesquisa, por mesmo sem ser vinculada a Odontologia, buscar referências para auxiliar na pesquisa e em momentos difíceis que passei, se preocupar tanto e sempre querer notícias do meu

estado de saúde. Nunca irei esquecer e um dia quero ser 1% da pesquisadora incrível que és.

A minha turma de mestrado (T8), vocês foram os melhores, sobrevivemos lutas diárias com as respectivas pesquisas e nunca desistimos, vocês salvaram o final de semana sempre que havia módulo do mestrado. Obrigada por tornarem os dois anos mais leves e felizes.

Gostaria de agradecer em especial as minhas amizades mais próximas do mestrado, minhas amigas Liane Sobral, Sanny Soares e Thais Cavalcante. Vocês foram essenciais em todos os momentos dessa longa caminhada, obrigada por cada conselho, pela escuta, pelo incentivo e pela amizade (que veio chegando de mansinho e ficou de vez). Torço diariamente pelo sucesso de cada uma e acredito que serão grandes professoras e realizaram muitos sonhos. Amo vocês.

A professora Joyce Ohana, que tão prontamente abriu a oportunidade para que eu pudesse acompanhar a Clínica 4 no estágio a docência. Onde lá me ensinou tanto. Obrigada por confiar em mim e por me deixar livre para auxiliar os alunos, as sextas feiras noite tiveram um significado especial. Jamais irei esquecer das noites com fofocas, chicletes e muita periodontia.

Ao professor Paulo Goberlânio, muito obrigada por tanta ajuda durante o período do mestrado, você foi extremamente essencial para a confecção dessa pesquisa! Muito obrigada também por toda a disponibilidade entregue ainda nos projetos anteriores.

A todos os professores da Universidade Christus, que estiveram presentes na minha formação como mestre, nas aulas teóricas ou dentro de clínica com os alunos, podem ter certeza que carregarei os seus ensinamentos comigo e um dia espero poder estar repassando para meus alunos como vocês repassaram para mim.

A todos os alunos das clínicas onde pude participar dos estágios a docência,

vocês me ajudaram a crescer como pessoa e dentista, foi muito especial poder repassar aquilo que sei e ainda sim aprender tanto com vocês. Torço pelo sucesso de todos em suas respectivas áreas de escolha e espero ter ajudado durante os procedimentos periodontais.

A minha banca presente, professor Bruno Rocha da Silva e professor Edson Luiz Cetira Filho, meus sinceros agradecimentos, vocês dois são grandes referências para mim e poder tê-los em minha defesa é uma honra. Ao professor Edson, muito obrigada por me receber tão bem na Clínica 2, por ceder um espaço na formação interna do seu grupo de estudo para que eu pudesse aprender mais sobre revisão sistemática e por ser um excelente docente. Ao professor Bruno, me faltam palavras para agradecer, você foi a primeira pessoa a dizer que eu “combinaria” com um mestrado por sempre ter sido engajada nas apresentações de trabalho. Obrigada por sempre ter visto potencial em mim e por ter confiado em mim. Sou extremamente grata. Me inspiro muito nos dois.

Ao meu orientador, professor Átila Vinícius Vitor Nobre, agradeço pela orientação e pelas contribuições ao longo da minha trajetória acadêmica, as quais foram importantes para o meu desenvolvimento. Obrigada por me incentivar e sempre me ensinar a buscar mais conhecimento científico.

E por último mas não menos importante, quero agradecer a mim, que mesmo com todas as adversidades, nunca deixou de sonhar e acreditar que esse sonho realmente seria realizado. Tiveram momentos onde realmente não tinha certeza se o dia da defesa chegaria, foram muitos problemas com as pesquisas, muitos acontecimentos pessoais ruins, problemas de saúde que fizeram os experimentos serem interrompidos e mesmo assim nunca deixei de acreditar e saber que daria certo (mesmo sem saber como). A Thaissa criança, que nem sabia que iria para a Odontologia, mas que nunca deixou de ser sonhadora e persistente, está vibrando de alegria em saber que realizamos mais um sonho. Sim, nós conseguimos!

“We Made It.”

(Louis Tomlinson)

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada à disbiose do biofilme oral e à destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário. Durante a gestação, alterações hormonais e imunológicas podem intensificar a resposta inflamatória periodontal, tornando os modelos animais fundamentais para investigação dessa interação. O presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise, as principais técnicas experimentais utilizadas para indução de periodontite em ratas prenhes, bem como sua eficácia e reprodutibilidade. A revisão foi conduzida de acordo com as recomendações PRISMA e baseada na estratégia PICOS. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Embase e Google Scholar. Foram incluídos estudos experimentais *in vivo* utilizando ratas prenhes submetidas à indução de periodontite por diferentes protocolos. Após as etapas de seleção e elegibilidade, 9 estudos compuseram a síntese qualitativa e quantitativa. Os principais métodos identificados foram ligadura, inoculação bacteriana por *Porphyromonas gingivalis*, técnicas combinadas e inoculações sistêmicas. Os modelos microbiológicos e combinados demonstraram maior potencial inflamatório sistêmico, enquanto os modelos por ligadura apresentaram maior facilidade técnica e rápida indução da doença. Entretanto, observou-se elevada heterogeneidade metodológica entre os estudos, refletida na meta-análise e na baixa certeza da evidência científica. Conclui-se que diferentes modelos são capazes de induzir periodontite em ratas prenhes, porém ainda não existe consenso quanto ao protocolo experimental mais eficaz e reprodutível. Novos estudos com maior padronização metodológica são necessários para fortalecimento das evidências disponíveis.

Palavras-chave: Periodontite; Gravidez; Modelos animais; Inflamação periodontal; Meta-análise.

ABSTRACT

Periodontitis is a multifactorial chronic inflammatory disease associated with oral biofilm dysbiosis and progressive destruction of tooth-supporting tissues. During pregnancy, hormonal and immunological changes may intensify the periodontal inflammatory response, making animal models essential for investigating this interaction. This study aimed to analyze, through a systematic review and meta-analysis, the main experimental techniques used to induce periodontitis in pregnant rats, as well as their efficacy and reproducibility. The review was conducted according to PRISMA recommendations and based on the PICOS strategy. Searches were performed in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Embase, and Google Scholar databases. In vivo experimental studies using pregnant rats subjected to different periodontitis induction protocols were included. After screening and eligibility assessment, 9 studies were included in the qualitative and quantitative synthesis. The main induction methods identified were ligature, bacterial inoculation with *Porphyromonas gingivalis*, combined techniques, and systemic inoculations. Microbiological and combined models demonstrated greater systemic inflammatory potential, whereas ligature models showed greater technical feasibility and rapid disease induction. However, high methodological heterogeneity was observed among the studies, which was reflected in the meta-analysis and the low certainty of scientific evidence. It was concluded that different models are capable of inducing periodontitis in pregnant rats; however, there is still no consensus regarding the most effective and reproducible experimental protocol. Further studies with greater methodological standardization are necessary to strengthen the available evidence.

Keywords: Periodontitis; Pregnancy; Animal models; Periodontal inflammation; Meta-analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS

PD - Periodontite

EMBASE – Excerpta Medica Database

GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

LPS – Lipopolissacarídeo

NC – Negative Control

Pg – *Porphyromonas gingivalis*

PICOS – Population, Intervention/Exposure, Comparison, Outcome and Study Design

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PSR – Periodontal Screening and Recording

SD – Desvio padrão

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

WoS – Web of Science

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos	20
Tabela 2 – Meta-análise dos dados acerca da perda de peso fetal	25
Tabela 3 – Funnel plot acerca dos métodos de indução de periodontite experimental.....	25
Tabela 4 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	21
Tabela 5 – Avaliação da certeza da evidência científica pelo sistema GRADE.....	27

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
LISTA DE TABELAS	9
1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1 Protocolo do estudo e registro	18
3.2 Estratégia de busca	18
3.3 Critérios de elegibilidade	19
3.3.1 Critérios de inclusão	19
3.3.2 Critérios de exclusão	19
3.4 Fontes de informação e bases de dados	19
3.5 Seleção dos estudos	20
3.6 Processo de coleta de dados	20
3.7 Itens de dados	20
3.8 Risco de viés nos estudos individuais	21
3.9 Extração de dados e meta-análise	21
3.10 Qualidade da evidência	22
4 RESULTADOS	23
4.1 Triagem dos estudos	23
4.2 Avaliação do risco de viés	24
4.3 Análise descritiva dos estudos	24

4.4 Meta-análise: o peso fetal está associado à periodontite experimental induzida em ratas prenhez?	26
4.5 Forest plot perda de peso fetal	28
4.6 Avaliação do viés de publicação (Funnel Plot)	29
4.7 Análise adicional e confiabilidade da evidência acumulada	30
4.8 Avaliação da certeza da evidência científica (GRADE)	31
5 DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36
APÊNDICES.....	41
APPENDIX A - SEARCH TERMS SPECIFIC FOR EACH DATABASE AND TRUNCATIONS.....	41
ANEXOS.....	42

1 INTRODUÇÃO

A compreensão das interações entre processos inflamatórios crônicos e estados fisiológicos específicos tem ganhado destaque na pesquisa biomédica, sobretudo diante das limitações éticas e metodológicas dos estudos clínicos em humanos (LEMOS, *et al.*, 2025). Nesse cenário, os modelos experimentais em animais tornam-se ferramentas essenciais, pois permitem controle rigoroso de variáveis biológicas, hormonais e ambientais, além da padronização de intervenções e desfechos (OLIVEIRA, G. E. *et al.* 2024).

Classificada como doença inflamatória crônica multifatorial associada a biofilmes disbióticos, a periodontite (PD) caracteriza-se pela destruição progressiva do aparato de suporte dentário, evidenciada por perda de inserção clínica, formação de bolsas periodontais, sangramento gengival e perda óssea alveolar. Essa condição resulta da interação complexa entre microrganismos periodontopatogênicos e a resposta imune do hospedeiro, culminando em inflamação persistente e comprometimento dos tecidos periodontais (PAPAPANOU, *et al.*, 2018).

A patogênese envolve microrganismos anaeróbios gram-negativos, como *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Treponema denticola*, capazes de colonizar o biofilme subgengival e desencadear resposta imuno-inflamatória. Embora protetora, a ativação imune desregulada contribui para degradação dos tecidos de suporte e progressão da doença (GASNER, SCHURE, 2025). Entre os principais fatores de risco destacam-se higiene oral deficiente, tabagismo, diabetes mellitus, idade, predisposição genética e outros fatores sistêmicos (CUI, *et al.*, 2025).

O diagnóstico da PD baseia-se na avaliação clínica dos tecidos periodontais, considerando parâmetros como profundidade de sondagem, perda óssea, sangramento gengival, mobilidade dentária e presença de cálculo (GASNER; SCHURE, 2025). O tratamento é fundamentado na raspagem e alisamento radicular, associados ao controle periódico e, quando necessário, à terapia cirúrgica (MAJ *et al.*, 2025). A doença acomete entre 20% e 50% da população mundial, variando de formas leves (estágios I e II) a quadros avançados (estágios III e IV), com importantes repercussões sobre a saúde

bucal e sistêmica, reforçando a necessidade de estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes, especialmente diante de condições como a gestação (HAN; DING, 2026).

A Medicina Periodontal é o ramo da Periodontia que investiga as relações bidirecionais entre doenças periodontais e condições sistêmicas, incluindo diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e desfechos adversos da gestação. Nesse contexto, evidências recentes demonstram associação entre doença periodontal e complicações gestacionais, atribuída à translocação de patógenos periodontais e à disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios (LOOS; FERES, 2025). Durante a gestação, alterações hormonais e imunológicas promovem desequilíbrio da microbiota oral e aumentam a susceptibilidade à doença periodontal. A elevação de estrogênio e progesterona intensifica a vascularização gengival e a resposta inflamatória, resultando em edema, eritema, aumento do fluido crevicular e sangramento gengival (ALSHARIEF; ALABDURUBALNABI, 2023).

Dois mecanismos principais explicam essa relação: a disseminação hematogênica de bactérias periodontais para a unidade fetoplacentária e a liberação sistêmica de endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias oriundas do sítio subgengival inflamatório, capazes de modular a resposta placentária (SAADOURI, *et al.*, 2021).

A quebra do equilíbrio imunológico gestacional tem sido associada a parto prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia e alterações no crescimento fetal. A disseminação inflamatória e a infecção fetoplacentária podem comprometer a função placentária e favorecer disfunções angiogênicas, além de induzir inflamação intrauterina e trabalho de parto precoce (BOBTESIS, *et al.*, 2020).

Os modelos animais constituem ferramentas indispensáveis para o estudo da patogênese da periodontite, permitindo o controle de variáveis experimentais e a investigação da interação entre inflamação crônica e gestação, sendo camundongos e ratos os modelos mais utilizados devido à sua elevada reprodutibilidade e semelhanças imunoinflamatórias com humanos (OZ; PUELO, 2011). Entre os principais protocolos de indução destacam-se a ligadura, que promove acúmulo de biofilme e perda óssea previsível em curto período, a inoculação bacteriana, baseada na administração seriada de periodontopatógenos, e a injeção de lipopolissacarídeos (LPS), capaz de induzir

resposta inflamatória controlada. Além disso, modelos combinados que associam ligadura e estímulo microbiológico potencializam a destruição periodontal e reproduzem de forma mais fiel a progressão da doença (LIN *et al.*, 2021; Marchesan *et al.*, 2018; DUMITRESCU *et al.*, 2004; MUNAR-BESTARD *et al.*, 2023).

A gestação em ratas é geralmente obtida por *timed mating*, com monitoramento do ciclo estral e emparelhamento em fases férteis, permitindo padronização do dia 1 gestacional (REDDY, *et al.*, 2022; AJAYI & AKHIGBE, 2020). A confirmação ocorre por evidências de cópula, como plug vaginal ou ganho ponderal precoce, sendo o acompanhamento do peso um método não invasivo para monitoramento gestacional (WANG, *et al.*, 2025; STRAMEK, *et al.*, 2019).

Diante da diversidade de protocolos para indução de PD e estabelecimento da gestação, observa-se relevante heterogeneidade metodológica entre estudos, reforçando a necessidade de sínteses sistemáticas que comparem criticamente as estratégias experimentais disponíveis.

2 OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Analisar comparativamente as técnicas descritas na literatura científica para indução de periodontite em ratas prenhes, por meio de uma revisão sistemática com metanálise.

1.2 Objetivos Específicos

- Identificar e descrever os principais protocolos utilizados para induzir PD em ratas prenhes, destacando variações metodológicas, tempo de indução, tipo de estímulo e parâmetros avaliados.
- Comparar, com base nos desfechos clínicos, histológicos e microbiológicos relatados, a eficácia das diferentes técnicas de indução de PD em ratas prenhez, visando apontar a abordagem mais eficiente e reprodutível.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Protocolo do estudo e registro

A presente revisão sistemática foi conduzida em conformidade com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA Statement), assegurando transparência, reprodutibilidade e rigor metodológico no processo de identificação, seleção e síntese das evidências científicas.

O protocolo da revisão foi previamente elaborado, definindo a pergunta de pesquisa, os critérios de elegibilidade, as estratégias de busca e os métodos de análise, com o objetivo de minimizar vieses metodológicos e garantir padronização das etapas. O registro foi realizado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com o número de protocolo [CRD420261330608](#), fortalecendo a transparência e rastreabilidade do estudo.

Foram considerados elegíveis estudos disponíveis até a data final da busca, contemplando a literatura científica atual referente aos modelos experimentais de indução de periodontite em ratas prenhes.

3.2 Estratégia de busca

A revisão sistemática foi delineada para responder à seguinte pergunta norteadora: “Quais técnicas experimentais têm demonstrado maior eficácia na indução de PD em ratas prenhes, segundo a literatura científica atual?”. A estratégia de busca foi estruturada com base no acrônimo PICOS, considerando como população (**P**) ratas prenhes empregadas como modelo experimental; como intervenção (**I**) as diferentes técnicas de indução de PD; como comparação (**C**) outros métodos de indução ou grupos controle saudáveis; como desfechos (**O**) os parâmetros periodontais, incluindo perda óssea alveolar, achados histológicos, infiltração inflamatória e mediadores imunológicos; e, por fim, como tipo de estudo (**S**) investigações experimentais laboratoriais in vivo.

A busca eletrônica foi realizada por meio de descritores controlados (MeSH e Emtree) e termos livres, combinados por operadores booleanos (AND, OR e NOT). As estratégias foram individualmente adaptadas para cada base de dados, considerando suas especificidades de indexação.

Os registros identificados foram exportados para os softwares Rayyan e EndNote, nos quais foi realizada a remoção automática e manual de duplicatas, bem como o processo de triagem dos estudos.

3.3 Critérios de elegibilidade

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos com delineamento experimental *in vivo* que utilizaram ratas prenhes como modelo animal, que apresentaram descrição detalhada do protocolo de indução de periodontite e avaliaram desfechos periodontais, tais como perda óssea alveolar, análise histomorfométrica, avaliação microtomográfica ou mensuração de mediadores inflamatórios, além da presença de grupo controle ou comparação entre diferentes técnicas experimentais. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou ao ano de publicação, com o objetivo de ampliar a sensibilidade da busca e minimizar potenciais vieses de seleção.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos revisões de literatura, revisões sistemáticas, metanálises e relatos de caso, bem como estudos *in vitro*, *ex vivo* ou conduzidos em espécies diferentes de ratas prenhes. Também foram excluídas cartas ao editor, opiniões de especialistas, capítulos de livros e resumos de congresso, além de estudos com descrição metodológica insuficiente do modelo experimental e publicações em sistemas alfabéticos não latinos.

3.4 Fontes de informação e bases de dados

A busca eletrônica foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Embase, selecionadas por sua ampla cobertura da literatura

biomédica e pré-clínica. Adicionalmente, o Google Scholar foi utilizado como fonte de literatura cinzenta, com o objetivo de identificar estudos potencialmente relevantes não indexados nas bases tradicionais e reduzir o viés de publicação.

As estratégias de busca foram conduzidas sem restrição de idioma ou período, incluindo todos os estudos disponíveis até a data final da pesquisa. Foram aplicados truncamentos, sinônimos e combinações de descritores controlados e termos livres, adaptados conforme as especificidades de cada base.

As estratégias completas de busca serão disponibilizadas em material suplementar, permitindo reprodutibilidade metodológica e transparência do processo.

3.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, conforme as recomendações do PRISMA 2020 e do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (PAGE *et al.*, 2021; HIGGINS *et al.*, 2024; OUZANNI *et al.*, 2016). Na primeira etapa, dois revisores (TCVB e LMPB) realizaram, de forma independente, a triagem dos títulos e resumos utilizando o software Rayyan®, excluindo os estudos não elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis foram avaliados segundo os critérios de inclusão estabelecidos, sendo também realizada a busca manual nas listas de referências. As divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. A análise estatística foi conduzida por PGBS e TCVB.

3.6 Processo de coleta de dados

O processo de coleta de dados consistiu na extração das informações dos estudos selecionados por um revisor (TCVB), seguida de conferência cruzada por um segundo revisor (LMPB). As divergências foram discutidas até o consenso. Na ausência de consenso, um terceiro investigador (AVVN) decidiu pela versão final.

3.7 Itens de dados

Os estudos selecionados foram avaliados criteriosamente e registraram-se as seguintes variáveis: (1) ano de publicação; (2) país de origem do estudo; (3) modelo animal; (4) peso (tamanho da amostra, sexo e idade); (5) idade; (6) número total de animais; (7) número de animais no grupo experimento; (8) número de animais no grupo controle; (9) método de indução da doença; (10) desfechos de interesse para a revisão sistemática.

3.8 Risco de viés nos estudos individuais

A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois revisores (TCVB e LMPB), sendo os desacordos resolvidos por consenso com um terceiro revisor (AVVN). Para essa etapa, foi utilizada a ferramenta Risk of Bias (Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation), desenvolvida especificamente para avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés em estudos experimentais com animais. A ferramenta contempla os principais domínios relacionados aos vieses de seleção, desempenho, detecção, atrito, relato e outras fontes de viés. As perguntas relacionadas à ferramenta podem ser respondidas como "sim" e "não". Cada domínio foi classificado como baixo, alto ou risco incerto de viés, permitindo a obtenção de uma avaliação metodológica abrangente dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

3.9 Extração de dados e meta-análise

Os dados foram extraídos manualmente das tabelas dos estudos incluídos. Quando apresentados apenas em formato gráfico, os valores foram obtidos utilizando o software WebPlotDigitizer. Os dados expressos como mediana e intervalo interquartil foram convertidos em média e desvio-padrão conforme o método descrito por Wan *et al.* (2014). Para os estudos que apresentaram média e erro-padrão, o desvio-padrão foi calculado pela multiplicação do erro-padrão pela raiz quadrada do tamanho amostral de cada grupo. As meta-análises foram conduzidas utilizando o modelo de efeitos aleatórios e o método da variância inversa para estimar a diferença de médias (MD) entre os grupos experimentais e controles. A heterogeneidade entre os estudos

foi avaliada pelo coeficiente I^2 . Também foi realizada análise de sensibilidade por exclusão sequencial de cada estudo (leave-one-out), com o objetivo de verificar a influência individual dos estudos sobre a estimativa combinada. O potencial viés da publicação foi investigado por meio de funnel plot. Todas as análises foram realizadas no software Review Manager (RevMan®), adotando-se intervalo de confiança de 95%.

3.10 Qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência seguiu a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*), que considera a certeza evidência e a força das recomendações. A síntese da qualidade da evidência foi realizada por meio do software GRADE pro-GDT (<https://gdt.guidelinedevelopment.org>). Foram considerados os seguintes aspectos: delineamento do estudo, risco de viés, consistência, imprecisão, heterogeneidade, viés de publicação e demais características reportadas entre os estudos incluídos

4 RESULTADOS

4.1 Triagem dos estudos

Um total de 4.332 artigos foram identificados nas buscas iniciais: PubMed (777); Scopus (54); EMBASE (1295); Web Of Science (827); Cochrane Library (1379) e Google Scholar (26). Após a análise dos textos completos, 30 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade estabelecidos, sendo os principais motivos: indisponibilidade do texto completo, disponibilização apenas do resumo, ausência dos padrões metodológicos necessários e abordagem de temas que não contemplavam especificamente a relação entre periodontite e gestação. Adicionalmente, 7 artigos foram excluídos por não abordarem exclusivamente a temática definida para a presente revisão. Outro padrão para exclusão foi a ausência de dados necessários de acordo com os critérios de inclusão: tais como; quantidade de animais; informações sobre perda óssea, informações sobre o feto e parâmetros histológicos. Restando assim, 9 estudos elegíveis para a revisão. Não houve discordâncias entre os revisores com relação aos estudos incluídos. O fluxograma PRISMA do processo é representado na Figura 1.

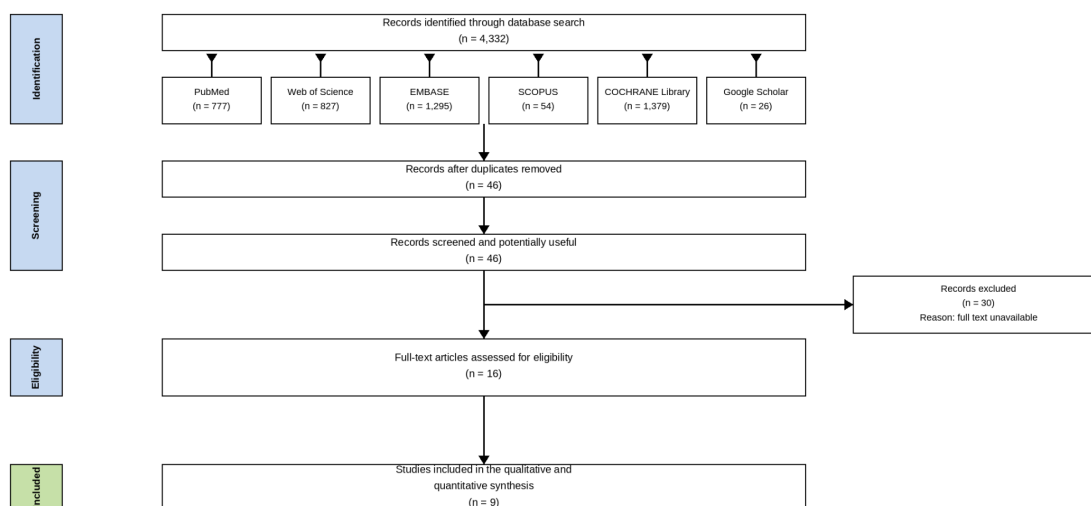


Figura 1: Flowchart do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise, conforme as recomendações do PRISMA 2020.

4.2 Risco de viés nos estudos individuais

O risco de viés variou de baixo a alto, dependendo dos estudos analisados (Figura

Figura 2 - Risco de viés

		Risk of bias											
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	Overa
Study	Sestario et al., 2025	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Gonzales et al., 2025	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Nobre et al., 2025	+	X	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Tanai et al., 2024	+	X	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Liang et al., 2018	+	X	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Fogacci et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Mattera et al., 2016	+	X	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Ao et al., 2015	+	X	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Galvão et al., 2003	+	X	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		D1: D1	D2: D2	D3: D3	D4: D4	D5: D5	D6: D6	D7: D7	D8: D8	D9: D9	D10: D10	D11: D11	
		Judgement X High + Low											

Figura 2 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática por meio da ferramenta SYRCLE's Risk of Bias. Os domínios avaliados contemplaram geração da sequência aleatória (D1), ocultação da alocação (D2), características basais (D3), alojamento aleatório (D4), cegamento dos pesquisadores (D5), randomização da avaliação dos desfechos (D6), cegamento do avaliador (D7), dados incompletos (D8), relato seletivo (D9), outras fontes de viés (D10) e avaliação global (D11/Overall). Os círculos verdes indicam baixo risco de viés e os círculos vermelhos indicam alto risco de viés. Observou-se predominância de baixo risco metodológico, com limitações concentradas principalmente no domínio relacionado à ocultação da alocação.

4.3 Análise descritiva dos estudos

A análise qualitativa dos estudos incluídos demonstrou ampla heterogeneidade metodológica entre os protocolos utilizados para indução de PD em modelos experimentais de ratas prenhes, especialmente em relação ao método de indução empregado, tempo experimental, linhagem animal e desfechos analisados. Entre os estudos selecionados, observou-se predominância do modelo de ligadura, seguido por protocolos microbiológicos baseados na inoculação de *Pg*, além de abordagens combinadas e modelos sistêmicos por via intravenosa.

O modelo de ligadura foi o método mais frequentemente utilizado, sendo identificado nos estudos de Sestario *et al.* (2025), Mattera *et al.* (2019), Fogacci *et al.* (2016) e Galvão *et al.* (2003). Esse protocolo caracteriza-se pela colocação de fio de seda ao redor dos molares, promovendo acúmulo de biofilme bacteriano e inflamação periodontal persistente. De maneira geral, os estudos relataram desenvolvimento rápido da PD, com presença de perda óssea alveolar, infiltrado inflamatório e destruição dos tecidos periodontais. A ampla utilização desse método pode estar relacionada à sua elevada reprodutibilidade, simplicidade operatória e capacidade de induzir destruição periodontal em curto período experimental.

Os protocolos baseados na inoculação oral de *Pg* foram empregados por Gonzales *et al.* (2025) e Ao *et al.* (2015). Nesses estudos, os animais receberam inoculações bacterianas seriadas após supressão prévia da microbiota oral ou associação com a ligadura. Os autores observaram importante resposta inflamatória sistêmica e local, além de repercussões gestacionais, incluindo alterações no peso fetal e aumento de mediadores pró-inflamatórios. Esses modelos apresentaram maior proximidade com as características microbiológicas da PD humana, permitindo avaliação simultânea da resposta imunoinflamatória periodontal e de possíveis efeitos sistêmicos da infecção.

A associação entre ligadura e inoculação bacteriana foi observada nos estudos de Nobre *et al.* (2025) e Liang *et al.* (2018). Esse modelo combinado promove simultaneamente estímulo mecânico e disbiose, potencializando a severidade inflamatória e a progressão da destruição periodontal. Os estudos relataram aumento significativo da perda óssea alveolar, elevação de citocinas inflamatórias e maior intensidade de inflamação tecidual quando comparados aos modelos isolados. Dessa forma, os protocolos combinados demonstraram elevada capacidade de reproduzir a progressão acelerada da periodontite experimental.

Tanai *et al.* (2024) utilizaram um modelo distinto baseado na injeção intravenosa de *Pg*, visando investigar principalmente os efeitos sistêmicos da infecção periodontal durante a gestação. Diferentemente dos modelos locais, essa abordagem permitiu avaliar a disseminação hematogênica bacteriana e suas possíveis repercussões materno-fetais, incluindo alterações inflamatórias sistêmicas e impacto sobre o desenvolvimento gestacional.

De maneira geral, os estudos incluídos apresentaram considerável variabilidade metodológica quanto à linhagem animal, tamanho amostral, idade, duração experimental e parâmetros avaliados, o que dificultou a padronização dos resultados e a comparação direta entre os protocolos. Apesar disso, observou-se tendência de maior severidade inflamatória nos modelos combinados e microbiológicos, enquanto os modelos de ligadura permaneceram como os mais utilizados devido à sua praticidade e elevada reprodutibilidade experimental. Esses achados reforçam a necessidade de padronização metodológica em estudos experimentais envolvendo PD e gestação, visando aumentar a comparabilidade entre os protocolos e fortalecer a translacionalidade dos resultados para a prática clínica.

4.4 Meta-análise: o peso fetal está associado à periodontite experimental induzida nas ratas prenhes?

Os estudos foram agrupados de acordo com o método experimental utilizado para indução da PD, sendo estabelecidos três subgrupos: modelo de ligadura, modelo combinado de ligadura associada à inoculação de *Pg* e modelos microbiológicos baseados exclusivamente em *Pg*. A análise foi conduzida por meio do modelo de efeitos aleatórios inversamente ponderados, considerando diferença de médias com intervalo de confiança de 95%.

O subgrupo referente ao modelo de ligadura incluiu os estudos de Fogacci *et al.* (2016), Galvão *et al.* (2003), Mattera *et al.* (2019) e Sestario *et al.* (2025), totalizando 45 animais no grupo experimental e 59 no grupo controle. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (MD = 0,74; IC95%: -1,20 a 2,67; $p = 0,45$). Entretanto, verificou-se elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos ($I^2 = 97\%$; $p < 0,00001$), indicando importante variabilidade metodológica e experimental entre os protocolos avaliados.

O subgrupo composto pelos modelos combinados de ligadura associada à inoculação de *Pg* incluiu os estudos de Ao *et al.* (2015), Gonzales *et al.* (2025), Liang *et al.* (2018) e Nobre *et al.* (2025), correspondendo a 60 animais no grupo experimental e 66 no grupo controle. Embora esse modelo tenha apresentado tendência de maior efeito

inflamatório, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados (MD = -27,95; IC95%: -61,29 a 5,38; $p = 0,10$). Observou-se heterogeneidade extremamente elevada entre os estudos ($I^2 = 100\%$; $p < 0,00001$), sugerindo substancial inconsistência entre os protocolos microbiológicos empregados, incluindo diferenças relacionadas à cepa bacteriana, tempo experimental, via de inoculação e parâmetros avaliados.

O modelo microbiológico isolado utilizando *Porphyromonas gingivalis* foi representado exclusivamente pelo estudo de Tanai *et al.* (2018), incluindo 15 animais no grupo experimental e 10 no grupo controle. Nesse subgrupo, observou-se diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo experimental (MD = 102,50; IC95%: 58,50 a 146,50; $p < 0,00001$), demonstrando intensa resposta inflamatória e importante efeito do protocolo microbiológico sistêmico empregado. Como apenas um estudo compôs esse subgrupo, não foi possível calcular heterogeneidade.

Na análise global, foram incluídos 120 animais no grupo experimental e 135 no grupo controle. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os protocolos avaliados (MD = -5,92; IC95%: -29,23 a 17,39; $p = 0,62$). Além disso, foi identificada heterogeneidade extremamente elevada entre os estudos incluídos ($I^2 = 100\%$; $p < 0,00001$), evidenciando importante variabilidade metodológica entre os modelos experimentais analisados.

A análise de subgrupos demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os diferentes métodos de indução de PD ($p < 0,00001$; $I^2 = 91,4\%$), indicando que o tipo de protocolo experimental utilizado exerce influência substancial sobre os desfechos inflamatórios e periodontais observados. De maneira geral, os modelos microbiológicos, especialmente aqueles envolvendo inoculação de *Pg*, apresentaram maior magnitude de efeito inflamatório quando comparados aos modelos mecânicos isolados por ligadura.

4.5 Figura 3 – Forest plot: Perda de peso fetal

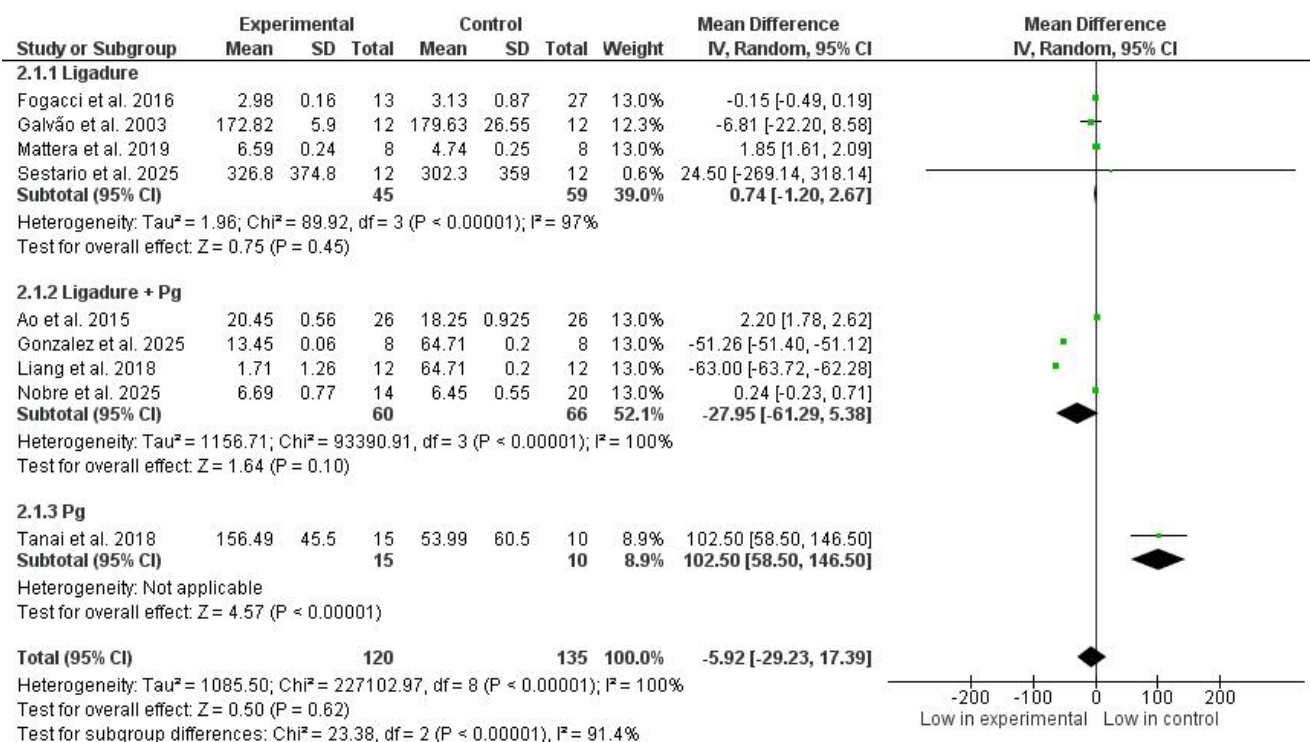


Figura 3 – Forest plot da meta-análise da diferença média (DM) do peso fetal entre animais submetidos à indução experimental de periodontite e respectivos controles, segundo o método de indução (ligadura, ligadura + Pg e Pg). As estimativas foram calculadas pelo modelo de efeitos aleatórios e apresentadas como diferença média (DM) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os quadrados representam o efeito individual dos estudos, as linhas horizontais os respectivos IC95% e os losangos o efeito combinado de cada subgrupo e da análise global.

4.6 Figura 4 – Funnel plot: Modelos de indução de periodontite experimental

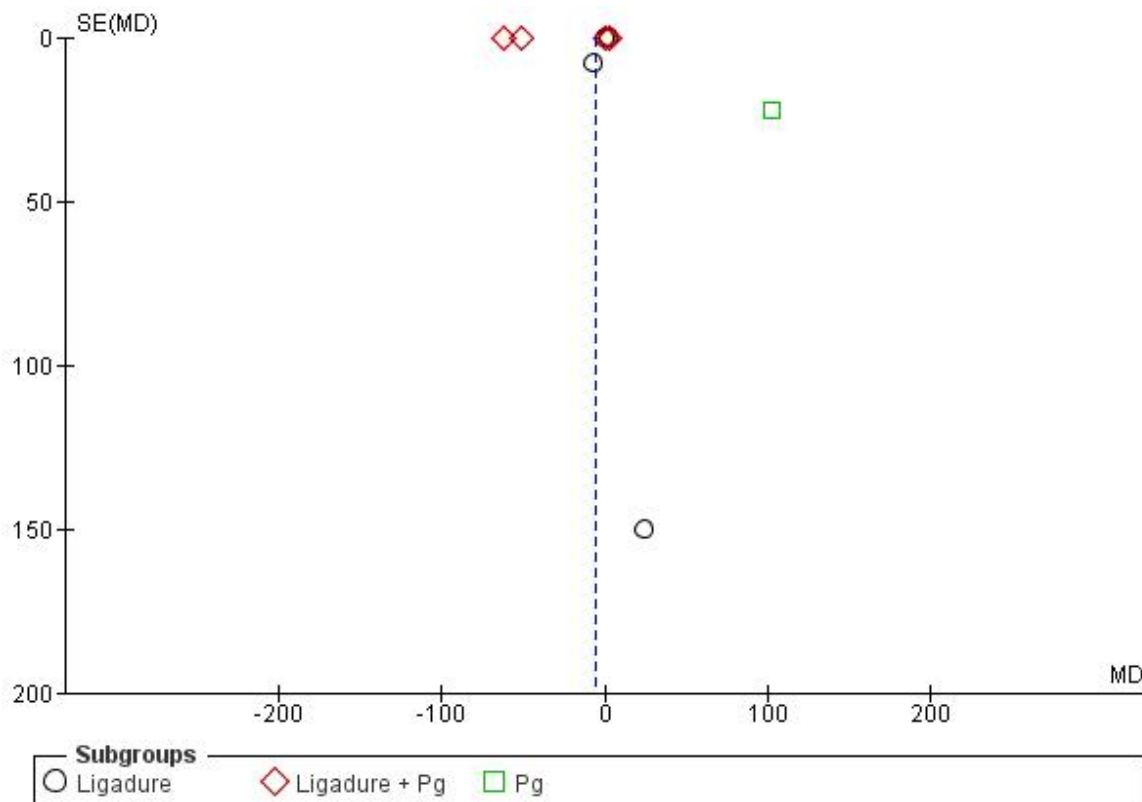


Figura 4 – Funnel plot da meta-análise para avaliação do potencial viés de publicação dos estudos incluídos. O gráfico apresenta a distribuição das estimativas de efeito (diferença média – DM) em função do erro padrão (SE), estratificada de acordo com o método de indução da periodontite (ligadura, ligadura associada à *Pg*). A linha tracejada representa a estimativa global do efeito combinado, enquanto a distribuição dos estudos permite avaliar a presença de assimetria, indicativa de possível viés de publicação ou efeito de estudos de pequeno porte. Nota: A ausência de simetria perfeita deve ser interpretada com cautela, considerando o reduzido número de estudos incluídos na meta-análise.

A análise do *Funnel plot* demonstrou distribuição assimétrica dos estudos incluídos na meta-análise, sugerindo possível presença de heterogeneidade metodológica e potencial viés de publicação entre os protocolos avaliados. Observou-se concentração de estudos próximos à linha central de efeito nos modelos de ligadura e ligadura associada à *Pg*, enquanto um estudo do subgrupo microbiológico apresentou maior afastamento em relação aos demais, indicando magnitude de efeito substancialmente superior.

Os estudos pertencentes ao subgrupo de ligadura apresentaram dispersão moderada ao redor da linha de efeito, embora um dos estudos tenha demonstrado erro padrão mais elevado, refletindo menor precisão estatística e possível influência do tamanho amostral reduzido. Já os estudos de ligadura associados à inoculação bacteriana apresentaram

distribuição relativamente homogênea em relação ao eixo horizontal, porém deslocados para valores negativos, indicando tendência de maior severidade inflamatória nesses protocolos combinados.

O estudo pertencente ao subgrupo microbiológico isolado com *Pg* apresentou maior distância em relação aos demais estudos, associado a elevada magnitude de efeito e erro padrão intermediário. Esse comportamento pode indicar importante influência individual sobre a análise global, contribuindo para a elevada heterogeneidade observada na meta-análise. De maneira geral, o *Funnel plot* reforça a existência de variabilidade metodológica substancial entre os estudos incluídos, especialmente quanto aos modelos experimentais utilizados e aos desfechos analisados.

4.7 Análise adicional e confiabilidade na evidência acumulada

Segundo a abordagem GRADE, a certeza da evidência para todos os desfechos relacionados à perda de peso fetal foi classificada como muito baixa, indicando confiança limitada nos resultados. Esse rebaixamento ocorreu principalmente devido à elevada inconsistência entre os estudos, à imprecisão das estimativas e à possibilidade de viés de publicação. Assim, os achados devem ser interpretados com cautela, sendo necessários estudos experimentais mais padronizados para fortalecer as evidências disponíveis.

4.8 Quadro 3 – Análise da certeza da evidência científica

Certainty assessment							Nº de animais		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineament o do estudo	Risco de viés	Inconsis tência	Evidênci a indireta	Imprec isão	Outras consideraç ões	Grupo experim ental	Grupo control e	Relati vo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Perda de peso fetal – modelos por ligadura												
4	Ensaios pré-clínicos randomizados (in vivo)	não grave	muito grave (I ² = 97%)	não grave	grave	Viés de publicação possível	45	59	–	DM 0,74 g (–1,20 a 2,67)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Perda de peso fetal – modelos ligadura + Porphyromonas gingivalis												
4	Ensaios pré-clínicos randomizados (in vivo)	não grave	muito grave (I ² = 100%)	não grave	grave	Viés de publicação possível	60	66	–	DM –27,95 g (–61,29 a 5,38)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Perda de peso fetal – modelos por Porphyromonas gingivalis												
1	Ensaios pré-clínicos randomizados (in vivo)	não grave	não avaliável (estudo único)	não grave	grave	Viés de publicação possível	15	10	–	DM 102,50 g (58,50 a 146,50)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Perda de peso fetal – análise global (todos os modelos)												
9	Ensaios pré-clínicos randomizados (in vivo)	não grave	muito grave (I ² = 100%)	não grave	grave	Viés de publicação possível	120	135	–	DM –5,92 g (–29,23 a 17,39)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

DM: diferença de médias; IC: intervalo de confiança; I^2 : estatística de inconsistência. Certeza da evidência (GRADE): ⊕⊕⊕⊕ alta; ⊕⊕⊕ moderada; ⊕⊕○○ baixa; ⊕○○○ muito baixa.

Risco de viés avaliado pela ferramenta de risco de viés (julgamento global baixo nos estudos incluídos); inconsistência baseada no I^2 da meta-análise; viés de publicação avaliado pelo funnel plot (assimetria sugestiva). DM negativa indica menor peso fetal no grupo experimental.

5 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática evidenciaram heterogeneidade metodológica nos modelos experimentais de PD em ratas prenhes, com variações no método de indução, período gestacional, tempo experimental, vias de inoculação bacteriana e desfechos avaliados. Essa variabilidade limita a comparabilidade dos estudos e reforça a ausência de padronização como principal barreira para a consolidação de evidências translacionais consistentes (NOCITI JÚNIOR *et al.*, 2023; FÁBIAN *et al.*, 2023).

Entre os métodos identificados, a ligadura foi a estratégia mais utilizada, devido à sua simplicidade operacional, baixo custo e capacidade de induzir inflamação periodontal e perda óssea alveolar de forma previsível. Apesar da alta reprodutibilidade, variações como posição e tempo de permanência da ligadura e linhagem animal podem influenciar a intensidade da destruição tecidual, o que pode contribuir para a heterogeneidade observada (LIN *et al.*, 2021; KHUDA *et al.*, 2023).

A análise quantitativa não demonstrou superioridade estatisticamente significativa dos modelos baseados em ligadura, sugerindo que a indução mecânica isolada não reproduz integralmente a complexidade da doença. Segundo Hajishengallis (2023), a PD é uma condição multifatorial resultante da interação entre microbiota disbiótica, resposta imune do hospedeiro e fatores ambientais, de modo que modelos exclusivamente mecânicos representam apenas parte da sua patogênese. Assim, embora eficazes na indução de perda óssea local, esses modelos apresentam limitações na avaliação de repercussões sistêmicas na gestação.

Os modelos microbiológicos baseados na inoculação de *Pg* demonstram potencial para reproduzir alterações inflamatórias sistêmicas. A escolha deste microrganismo se justifica por sua associação central à disbiose subgengival e sua capacidade de modular a resposta imunoinflamatória do hospedeiro. Evidências recentes indicam que a infecção por *Pg* não se limita à destruição periodontal local, podendo também favorecer a disseminação sistêmica de endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias, com possíveis repercussões placentárias e fetais (ALSHARIEF; ALABDURUBALNABI, 2023; WEN *et al.*, 2023).

A utilização isolada de *Pg* como método de indução da periodontite pode não

representar plenamente a complexidade microbiológica da doença periodontal humana. Atualmente, a PD é compreendida como uma disbiose polimicrobiana, envolvendo interações sinérgicas entre diferentes espécies bacterianas que sustentam a inflamação crônica e a destruição tecidual (ANCUTA *et al.*, 2023; BAGAITKAR *et al.*, 2023). Nesse contexto, modelos polimicrobianos podem apresentar maior relevância por mimetizarem de forma mais fiel esses eventos microbiológicos.

Os protocolos combinados, envolvendo ligadura e inoculação bacteriana, foram associados a maior perda óssea alveolar, aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β e TNF- α) e infiltrado inflamatório mais intenso quando comparados aos modelos isolados, sugerindo potencialização da resposta inflamatória local e sistêmica. Esses achados são compatíveis com o efeito sinérgico entre o estímulo mecânico e a colonização bacteriana, conforme descrito por Munar-Bestard *et al.* (2023). Entretanto, essa tendência não foi confirmada pela presente meta-análise, que não identificou superioridade estatisticamente significativa desses protocolos.

Outro aspecto relevante foi a diversidade dos desfechos analisados. Alguns estudos priorizaram parâmetros de destruição periodontal, como perda óssea alveolar e análises histomorfométricas, enquanto outros focaram em desfechos sistêmicos gestacionais, incluindo alterações placentárias, peso fetal e citocinas inflamatórias. Essa falta de uniformidade metodológica limita a comparabilidade entre estudos e a realização de sínteses quantitativas robustas (NOCITI JÚNIOR *et al.*, 2023).

A análise do *funnel plot* sugeriu possível assimetria, indicando potencial viés de publicação. Além disso, os estudos incluídos apresentaram, em sua maioria, pequeno tamanho amostral e limitações metodológicas quanto à randomização, cegamento e relato de resultados, o que contribuiu para a classificação da certeza da evidência como muito baixa segundo o sistema GRADE. Embora esses achados não invalidem os resultados, reforçam a necessidade de interpretação criteriosa e de estudos experimentais mais robustos e padronizados.

A análise sugeriu possível viés de publicação, enquanto o sistema GRADE classificou a certeza da evidência como muito baixa devido à heterogeneidade e imprecisão das estimativas. Apesar das limitações, os achados reforçam a relevância dos modelos

experimentais na investigação da relação entre PD e gestação e a necessidade de maior padronização metodológica para fortalecimento das evidências disponíveis (BUTERA *et al.*, 2023; CASTAÑO-SUÁREZ *et al.*, 2024).

A meta-análise mostrou que apenas os modelos induzidos por *Pg* estiveram associados à redução significativa do peso fetal, sugerindo maior impacto sistêmico da infecção periodontal na gestação. Apesar da ausência de diferenças globais entre os protocolos, os achados reforçam o papel da inflamação periodontal na disfunção gestacional, possivelmente mediada por resposta inflamatória sistêmica e alterações placentárias (LIU *et al.*, 2024; GOMES-FILHO *et al.*, 2023; HERRERA *et al.*, 2025).

Os achados indicam que ambos os modelos são eficazes para indução de periodontite em ratas prenhes, porém os modelos microbiológicos, especialmente com *Pg*, apresentam maior potencial para estudos de repercussões sistêmicas gestacionais. Em contrapartida, a ligadura permanece mais adequada para avaliação de destruição periodontal local, embora a heterogeneidade metodológica limite comparações diretas entre estudos.

6 CONCLUSÃO

Podemos concluir que diferentes modelos experimentais são capazes de induzir periodontite em ratas prenhes, destacando-se os protocolos por ligadura, inoculação bacteriana por *Pg* e técnicas combinadas. Os modelos microbiológicos e combinados demonstraram maior potencial inflamatório sistêmico, enquanto os modelos por ligadura apresentaram maior facilidade técnica e rápida indução da doença.

Entretanto, a elevada heterogeneidade metodológica entre os estudos limita a comparabilidade dos resultados e impede a definição de um protocolo experimental considerado superior. Assim, torna-se necessária a realização de novos estudos com maior padronização metodológica, amostras adequadas e uniformização dos desfechos avaliados, a fim de fortalecer a evidência científica sobre a indução experimental de PD durante a gestação.

REFERÊNCIAS

- AJAYI, A. F.; AKHIGBE, R. E. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertility Research and Practice*, London, v. 6, p. 5, 2020. DOI: 10.1186/s40738-020-00074-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00074-3>. Acesso em: 25 mar. 2026.
- ALSHARIEF, M.; ALABDURUBALNABI, E. Periodontal pathogens and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. *Life*, Basel, v. 13, n. 7, p. 1559, 2023. DOI: 10.3390/life13071559. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life13071559>. Acesso em: 26 mar. 2026.
- ANCUTA, C. et al. Microbial dysbiosis and host immune response in periodontal disease: current perspectives and therapeutic implications. *Biomedicines*, Basel, v. 11, n. 8, p. 2098, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11082098. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082098>. Acesso em: 27 mar. 2026.
- AO, M. et al. Porphyromonas gingivalis infection induces preterm birth and low birth weight in rats. *Journal of Reproductive Immunology*, Amsterdam, v. 111, p. 1-9, 2015. DOI: 10.1016/j.jri.2015.03.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.03.002>. Acesso em: 07 mar. 2026.
- BAGAITKAR, J.; DEMUTH, D. R.; SCOTT, D. A. Increasing complexity of periodontal pathogenesis: microbial interactions and host responses. *FEMS Microbiology Reviews*, Oxford, v. 47, n. 4, p. fuad045, 2023. DOI: 10.1093/femsre/fuad045. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad045>. Acesso em: 28 mar. 2026.
- BOBTETISIS, Y. A. et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 83, n. 1, p. 154-174, 2020. DOI: 10.1111/prd.12294. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/prd.12294>. Acesso em: 29 mar. 2026.
- BUTERA, A. et al. Oral microbiome and pregnancy: recent advances in understanding periodontal and systemic interactions. *Healthcare*, Basel, v. 11, n. 10, p. 1372, 2023. DOI: 10.3390/healthcare11101372. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare11101372>. Acesso em: 30 mar. 2026.
- CASTAÑO-SUÁREZ, E. et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: recent evidence and biological mechanisms. *Current Oral Health Reports*, Cham, v. 11, p. 1-11, 2024. DOI: 10.1007/s40496-024-00371-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40496-024-00371-6>. Acesso em: 31 mar. 2026.

CUI, Z.; WANG, P.; GAO, W. Microbial dysbiosis in periodontitis and peri-implantitis: pathogenesis, immune responses, and therapeutic strategies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Lausanne, v. 15, p. 1517154, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1517154. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1517154>. Acesso em: 01 abr. 2026.

DUMITRESCU, A. L. et al. A model of periodontitis in the rat: effect of lipopolysaccharide on bone resorption, osteoclast activity, and local peptidergic innervation. *Journal of Clinical Periodontology*, Copenhagen, v. 31, n. 8, p. 596-603, 2004. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2004.00528.x. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00528.x>. Acesso em: 02 abr. 2026.

FÁBIAN, T. K. et al. Experimental periodontal disease models and inflammatory pathways: implications for translational research. *FEMS Microbiology Reviews*, Oxford, v. 47, n. 3, p. fuad018, 2023. DOI: 10.1093/femsre/fuad018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad018>. Acesso em: 03 abr. 2026.

FOGACCI, M. F. et al. Maternal periodontal disease affects the immune response in offspring rats. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 87, n. 10, p. e153-e163, 2016. DOI: 10.1902/jop.2016.150682. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150682>. Acesso em: 07 mar. 2026.

GALVÃO, M. P. et al. Experimental periodontal disease in pregnant rats: inflammatory alterations and alveolar bone loss. *Brazilian Dental Journal*, Ribeirão Preto, v. 14, n. 2, p. 95-99, 2003. DOI: 10.1590/S0103-64402003000200005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-64402003000200005>. Acesso em: 07 mar. 2026.

GASNER, N. S.; SCHURE, R. S. Periodontal disease. In: *STATPEARLS*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>. Acesso em: 04 abr. 2026.

GOMES-FILHO, I. S. et al. Maternal periodontitis and fetal growth restriction: a systematic review and mechanistic insights. *Clinical Oral Investigations*, 2023. Acesso em: 05 abr. 2026.

GONZALES, J. R. et al. Porphyromonas gingivalis infection during pregnancy induces inflammatory and gestational alterations in rats. *Oral Diseases*, Copenhagen, v. 31, n. 1, p. 45-55, 2025. Acesso em: 07 mar. 2026.

HAJISHENGALLIS, G. Animal models of periodontitis and translational periodontal research. *FEMS Microbiology Reviews*, Oxford, v. 47, n. 3, p. fuad018, 2023. DOI: 10.1093/femsre/fuad018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad018>. Acesso em: 06 abr. 2026.

HAN, Y.; DING, P. H. Advancing periodontitis microbiome research: integrating design, analysis, and technology. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Lausanne, v. 15, p. 1616250, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1616250. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1616250>. Acesso em: 07 abr. 2026.

HERRERA, D. et al. Periodontal disease and systemic pregnancy outcomes: updated evidence and biological plausibility. *Journal of Clinical Periodontology*, 2025. Acesso em: 25 mar. 2026.

HIGGINS, J. P. T. et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.5. 2. ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2024. Acesso em: 26 mar. 2026.

KHUDA, F. et al. Experimental ligature-induced periodontitis models in rats: methodological considerations and translational relevance. *Toxicologic Pathology*, Thousand Oaks, v. 51, n. 6, p. 812-821, 2023. DOI: 10.1177/01926233231178459. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/01926233231178459>. Acesso em: 27 mar. 2026.

LEMOS, A. E. N. et al. Experimental models and their applicability in inflammation studies: rodents, fish, and nematodes. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 26, n. 13, p. 5987, 2025. DOI: 10.3390/ijms26135987. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms26135987>. Acesso em: 28 mar. 2026.

LIANG, S. et al. Periodontal inflammation and adverse pregnancy outcomes induced by *Porphyromonas gingivalis* in rats. *Placenta*, London, v. 63, p. 1-8, 2018. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.12.020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.12.020>. Acesso em: 07 mar. 2026.

LIN, P. et al. Application of ligature-induced periodontitis in mice to explore the molecular mechanism of periodontal disease. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 22, n. 16, p. 8900, 2021. DOI: 10.3390/ijms22168900. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22168900>. Acesso em: 29 mar. 2026.

LIU, Y. et al. Periodontal infection and adverse pregnancy outcomes: inflammatory and microbial pathways. *Journal of Periodontal Research*, 2024. Acesso em: 30 mar. 2026.

LOSS, B. G.; FERES, M. Periodontal Medicine: The Past, the Present, the Future. *Journal of Periodontal Research*, v. 60, n. 10, p. 943-946, 2025. DOI: 10.1111/jre.70052. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jre.70052>. Acesso em: 31 mar. 2026.

MAJ, A. et al. Photodynamic therapy in non-surgical treatment of periodontitis. *Scientific Reports*, London, v. 15, n. 1, p. 5903, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-89563-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89563-3>. Acesso em: 01 abr. 2026.

MARCHESAN, J. et al. An experimental murine model to study periodontitis. *Nature Protocols*, London, v. 13, n. 10, p. 2247-2267, 2018. DOI: 10.1038/s41596-018-0035-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0035-4>. Acesso em: 02 abr. 2026.

MATTERA, M. S. L. et al. Experimental periodontal disease in pregnant rats: effects on maternal and fetal conditions. *Archives of Oral Biology*, Oxford, v. 104, p. 93-100, 2019. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.05.011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.011>. Acesso em: 07 mar. 2026.

MUNAR-BESTARD, M. et al. Induction of periodontitis via a combination of ligature and lipopolysaccharide injection in a rat model. *Journal of Visualized Experiments*, Boston, n. 192, 2023. DOI: 10.3791/64842. Disponível em: <https://doi.org/10.3791/64842>. Acesso em: 03 abr. 2026.

NOBRE, C. M. et al. Combined ligature and *Porphyromonas gingivalis* inoculation exacerbates periodontal inflammation during pregnancy. *Journal of Applied Oral Science*, Bauru, v. 33, e20250012, 2025. Acesso em: 07 mar. 2026.

NOCITI JUNIOR, F. H. et al. Animal models of periodontitis and peri-implantitis: translational relevance and limitations. *Dentistry Journal*, Basel, v. 11, n. 9, p. 219, 2023. DOI: 10.3390/dj11090219. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/dj11090219>. Acesso em: 04 abr. 2026.

OLIVEIRA, G. E. et al. Exploring the impact of biological agents on protecting against experimental periodontitis: a systematic review of animal-based studies. *BioMed Research International*, v. 2024, p. 1716735, 2024. Acesso em: 05 abr. 2026.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 06 abr. 2026.

OZ, H. S.; PULEO, D. A. Animal models for periodontal disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, v. 2011, p. 754857, 2011. DOI: 10.1155/2011/754857. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2011/754857>. Acesso em: 07 abr. 2026.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 25 mar. 2026.

PAPAPANOU, P. N. et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 89, Suppl. 1, p. S173-S182, 2018. DOI: 10.1002/JPER.17-0721. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>. Acesso em: 26 mar. 2026.

REDDY, R. et al. Mating success of timed pregnancies in Sprague Dawley rats: considerations for execution. *Reproductive Biology*, Amsterdam, v. 22, n. 3, p. 100682, 2022. DOI: 10.1016/j.repbio.2022.100682. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2022.100682>. Acesso em: 27 mar. 2026.

SAADAOU, M.; SINGH, P.; AL KHODOR, S. Oral microbiome and pregnancy: a bidirectional relationship. *Journal of Reproductive Immunology*, Amsterdam, v. 145, p. 103293, 2021. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103293. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103293>. Acesso em: 28 mar. 2026.

SESTARIO, R. et al. Experimental periodontitis during pregnancy: inflammatory and gestational outcomes in rat models. *Journal of Periodontal Research*, Copenhagen, v. 60, n. 2, p. 215-224, 2025. Acesso em: 07 mar. 2026.

STRAMEK, A. K.; JOHNSON, M. L.; TAYLOR, V. J. Improved timed-mating, non-invasive method using fewer unproven female rats with pregnancy validation via early body mass increases. *Laboratory Animals*, London, v. 53, n. 2, p. 148-159, 2019. DOI: 10.1177/0023677218774076. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0023677218774076>. Acesso em: 29 mar. 2026.

TANAI, K. et al. Intravenous *Porphyromonas gingivalis* administration promotes systemic inflammation and placental alterations in pregnant rats. *Journal of Oral Microbiology*, London, v. 16, n. 1, p. 2331456, 2024. DOI: 10.1080/20002297.2024.2331456. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/20002297.2024.2331456>. Acesso em: 07 mar. 2026.

WALKENHORST, M. et al. Pregnancy influences the oral microbiome of rats with *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Lausanne, v. 10, p. 92, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00092. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00092>. Acesso em: 30 mar. 2026.

WANG, H. et al. Proteome analysis of daily urine samples of pregnant rats unveils developmental processes of fetus as well as physiological changes in mother rats. *Biology*, Basel, v. 14, n. 12, p. 1700, 2025. DOI: 10.3390/biology14121700. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biology14121700>. Acesso em: 31 mar. 2026.

WEN, X. et al. Pregnancy and periodontal disease: interactions between oral microbiota and inflammatory responses. *Frontiers in Microbiology*, Lausanne, v. 14, p. 1070917, 2023. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1070917. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1070917>. Acesso em: 01 abr. 2026.

YE, C. et al. Oral polymicrobial periodontal infection aggravates gestational inflammatory responses in rats. *Frontiers in Microbiology*, Lausanne, v. 15, p. 1458821,

2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1458821. Disponível em:
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1458821>. Acesso em: 02 abr. 2026.

APÊNDICES

APPENDIX A - SEARCH TERMS SPECIFIC FOR EACH DATABASE AND TRUNCATIONS

PubMed	((("Periodontitis"[Mesh]) OR "Periodontitides") OR "Pericementitis") OR "Pericementitides") AND ((("Pregnancy"[Mesh]) OR "Pregnancies") OR "Gestation")
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Periodontitis" OR "Periodontitides" OR "Pericementitis" OR "Pericementitides") AND TITLE-ABS-KEY ("Pregnancy" OR "Pregnancies" OR "Gestation")
Web Of Science	((("Periodontitis") OR "Periodontitides") OR "Pericementitis") OR "Pericementitides") AND ((("Pregnancy") OR "Pregnancies") OR "Gestation")
Cochrane	##1 "Periodontitis" OR "Periodontitides" OR "Pericementitis" OR "Pericementitides" (Word variations have been searched) AND #2 "Pregnancy" OR "Pregnancies" OR "Gestation" (Word variations have been searched)
Embase	("Periodontitis" OR "Periodontitides" OR "Pericementitis" OR "Pericementitides") AND ("Pregnancy" OR "Pregnancies" OR "Gestation")
Google Scholar	Search #1. Allintitle: Periodontitis, Pregnancy AND Gestation